

**Über den Einfluß intravenös verabreichten Vincristinsulfats
auf das Elektro-Retinogramm des wachen Kaninchens**

von

WOLFGANG MIECKLEY

aus Glückstadt

Aus der Augenklinik der Universität Erlangen-Nürnberg
(Direktor: Prof. Dr. med. E. Schreck)

Über den Einfluß intravenös verabreichten Vincristinsulfats auf das Elektro-Retinogramm des wachen Kaninchens

INAUGURAL-DISSERTATION

zur

Erlangung der Doktorwürde

dem

Fachbereich Medizin

der

Friedrich-Alexander-Universität

Erlangen-Nürnberg

vorgelegt von

WOLFGANG MIECKLEY

aus Glückstadt

Gedruckt mit Erlaubnis des Fachbereichs Medizin

der Universität Erlangen-Nürnberg



Komm. Dekan : Prof. Dr. E. R ü g h e i m e r

Referent : Prof. Dr. E. S c h r e c k

Tag der mündlichen Prüfung: 2. Juni 1975

DANKSAGUNG

An dieser Stelle möchte ich
Herrn Prof. Dr. med. E. Schreck
für die Überlassung von Thema und
Arbeitsmöglichkeiten danken, sowie
der Firma Eli Lilly GmbH.,
Gießen, für das teilweise Bereit-
stellen der benötigten Medikamente.
Mein besonderer Dank gilt Herrn
Dr. med. R. Rix, der mir die spe-
zielle Aufgabe dieser Arbeit stellte,
mich in die nötigen Grundlagen der
Elektronik und des Rechnerwesens
einführte und mir bei allen Problemen
jederzeit hilfreich zur Seite stand.

INHALT

EINLEITUNG

Vincristin: Substanz, Wirkung und Nebenwirkung	1
Das Elektretinogramm:	
A. Die gewöhnliche Form des ERG	3
B. Die reizabhängige Veränderlichkeit	5

EIGENE VERSUCHE

Vorbemerkung zur Wahl von Versuchsbedingungen und Auswertungsverfahren	8
Das Ableitverfahren	10
Das Auswertungsverfahren	12
Vorversuche	14
Hauptversuche	19
Ergebnisse	20

DISKUSSION	28
------------------	----

ZUSAMMENFASSUNG	36
-----------------------	----

LITERATURVERZEICHNIS	37
----------------------------	----

EINLEITUNG

Vincristin: Substanz, Wirkung und Nebenwirkung

Nach den ersten Beobachtungen von NOBLE et al. über das Immergrünalkaloid Vincaleucoblastin gewannen SVOBODA et al. aus der Immergrünart *Vinca rosea* Linn. drei weitere Alkaloide mit Wirkung auf bestimmte Neoplasmen: das Vinrosidin, Vinleurosin und das Vincristin. Vincristin wird verschiedentlich auch als VCR, Leurocristin oder LCR bezeichnet. Seine chemische Struktur konnte von NEUSS (mit versch. Mitarb. 1962 und 1964) aufgeklärt werden, wie in Abb. I wiedergegeben.

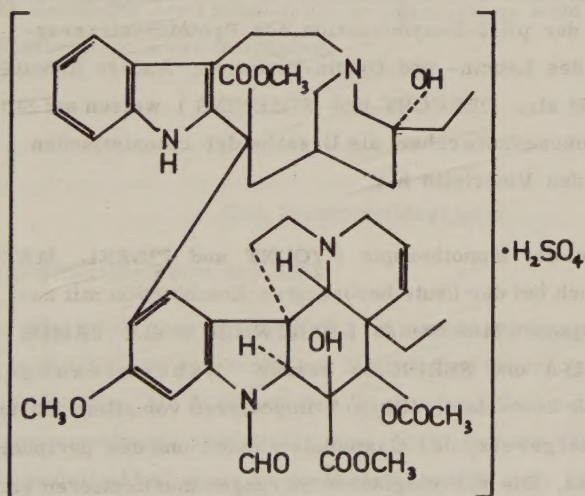


Abb. I : Strukturformel von Vincristinsulfat
(nach NEUSS et al. 1964)

In die Therapie wurde Vincristin unter dem Handelsnamen Oncovin^R eingeführt. Es findet bevorzugt Anwendung

in der Chemotherapie der Lymphoblastosarkome und akuten Leukämien (MARMONT und DAMASIO, MATHE et al.), der Retikulumzellsarkome (YOUNT und FINKEL), des Wilms-Tumors (SULLIVAN et al.) und des Morbus Hodgkin (MARMONT und DAMASIO, de VITA und SERPICK) und eignet sich besonders zur Teilsynchronisation des Tumorwachstums für die Behandlung mit anderen onkolytischen Substanzen (HARTWICH et al.).

Der Wirkungsmechanismus des Vincristin ist nicht vollständig geklärt. Gesichert ist jedoch eine Arretierung des Zellwachstums in der Metaphase der Mitose (ADAMSON et al., GEORGE et al., LAMPERT). WARNECKE und SEEGER zeigten dazu in vitro u. a. Hemmungen der DNS-abhängigen RNS-Polymerase, der pH-5-Enzymfraktion des Proteinsynthesesystems sowie des Leucin- und Uridin-Einbaues. Andere Arbeiten (ADAMSON et al., OBRECHT und FUSENIG) weisen auf Störungen im Glukosestoffwechsel als Ursache der cytostatischen Wirksamkeit des Vincristin hin.

Sowohl bei der Monotherapie (YOUNT und FINKEL, MATHE et al.) als auch bei der heute bevorzugten Kombination mit anderen onkolytischen Maßnahmen (HARTWICH et al., JAMES et al., de VITA und SERPICK) wurden Nebenwirkungen des Vincristin beobachtet. Klinisch imponieren vor allem Störungen der Mauseorgane, des Gastrointestinaltraks und des peripheren Nervensystems. Die neurologischen Störungen manifestieren sich als im Ausprägungsgrad streng dosisabhängige motorische Ausfälle, Reflexabschwächungen und distal-betonte Parästhesien und Hypästhesien. FREUND et al. beschreiben sie als für die Vincristinwirkung typisches und von der toxischen Polyneuropathie deutlich verschiedenes Krankheitsbild. Über den primären Angriffs-

punkt des Vincristin am Nerven gehen die Auffassungen auseinander (FREUND et al.).

Wie für die Extremitätsmuskulatur so wird auch für das A u g e über motorische Störungen berichtet (ALBERT et al.). Dagegen finden sich in der Literatur bisher keine Angaben über sensorische Alterationen. Aus der Sicht des Physiologen besteht aber eine auffällige Vergleichbarkeit aller rezeptiven Sinnesorgane in ihrer Schaltungsart. Für den durch Vincristin beeinflussbaren Hautsinn einerseits und den Gesichtssinn andererseits hebt MÜLLER-LIMMROTH diese Ähnlichkeit sogar besonders hervor. Dies und Beobachtungen am Elektroretinogramm vincristinbehandelter Patienten (RIX unveröffentlicht) geben Anlaß, auch am Auge nach Störungen im Erregungssystem zu fahnden. Für eine Erfassung der retinalen Erregungsvorgänge steht uns u. a. die Elektroretinographie zur Verfügung.

Das Elektroretinogramm

A. Die gewöhnliche Form des ERG

Das Elektroretinogramm (ERG) ist eine Darstellung der von der Cornea gegen den Fundus meßbaren Potentialveränderungen des Auges bei Lichtreiz. Als Ausdruck der "tierischen Elektrizität" (VOLTA) ist ein corneoretinales Potential zuerst 1849 von DU BOIS-REYMOND, seine Veränderlichkeit unter Lichteinwirkung 1865 von HOLMGREN beschrieben worden.

Bei der Lichtreizung des Auges überlagert sich dem bei allen Vertebraten von der Cornea gegen den Fundus elektropositiven (WALKER) Bestandpotential des Auges ein polyphasisches Belichtungs-

potential. Es beginnt nach Reizanfang mit einer schnellen, kleinen Potentialerhöhung und nachfolgender, etwas größeren Senkung (KAWASAKI). Diesem "frühen Rezeptorpotential", das mit einer Veränderung des Photopigmentes durch Absorption von Lichtquanten in Zusammenhang stehen soll (BROWN), folgt eine zum Bestandspotential elektronegative Phase mit doppeltem Gipfel (COBB und MORTON), der "negative Vorschlag" oder die a^- bzw. a_1^- - Welle. Sie wird als "spätes Rezeptorpotential der Zapfen (a_1 -Gipfel) und der Stäbchen (a_2 -Gipfel)" der Rezeptorenschicht der Retina zugeordnet (BROWN).

Dem anschließenden Anstieg des Potentials zu seiner größten Amplitude, der doppelgipfeligen (COBB und MORTON, YONEMURA et al. 1967, JAYLE et al., MÜLLER-LIMMROTH) "positiven Eintrittsschwankung", b^- bzw. b^+ - Welle, überlagern sich höherfrequente Oszillationen (MASUDA 1961, SAMSON-DOLLFUS und LODS). Sie werden unterschiedlich als x^- , e^- oder o^- Wellen bezeichnet. Während der Ursprung der b^+ - Welle in die Bipolarschicht der Retina lokalisiert werden konnte (BROWN), ist über die Strukturen, die die Oszillationen generieren, wenig bekannt.

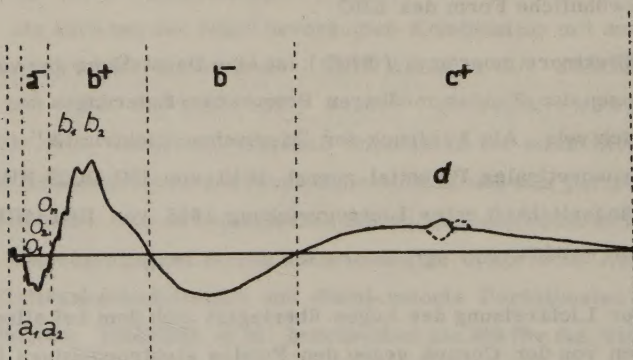


Abb. II Das gewöhnliche Vertebraten-ERG. Konstruktion nach Literaturangaben.

Auch für den auf die b^+ -Welle folgenden Potentialabfall zum "after swing", der b' - oder b^- -Welle findet sich keine einheitliche Erklärung (JAYLE et al., VAYESEK, MONNIER und AMSLER).

Ein langgezogener, erneuter Anstieg, die "sekundäre Erhebung", c- oder c^+ -Welle wird teils einer Pupillenreaktion (PIPER, TAMAI 1966), teils dem Pigmentepithel (BROWN, von BRÜCKE und GARTEN, ASAYAMA et al.) zugeschrieben, während andere Autoren sie als Summe von Erregungspotentialen beider Strukturen deuten (DODT 1951, KANDORI und TAMAI).

Schließlich wird bei Reizen von mehr als 8 msec Dauer als "off effect" noch eine unterschiedlich gerichtete, kurze d-Welle beschrieben (GRANIT 1962), die sich der c^+ -Welle auflagert und multipel auftreten kann (MÜLLER-LIMMROTH).

Insgesamt ergibt sich bei der corneo-retinalen Ableitung des Belichtungspotential des Auges über die Zeit das Bild eines Wellenzuges von abnehmender Frequenz, dem sich teilweise höherfrequente Schwankungen überlagern.

B. Die reizabhängige Veränderlichkeit des ERG

Die Größe der elektroretinographisch gemessenen Belichtungspotentiale des Auges differiert innerhalb gewisser Grenzen von Individuum zu Individuum. Daneben zeigt das ERG aber bei jedem Probanden typische Veränderungen in Abhängigkeit von den Reizmodalitäten. Der Adaptationszustand des Auges, die Dauer, Frequenz und Intensität des Reizes sowie die Lokalisation und Größe des gereizten Netzhautareals beeinflussen alle Wellen in ihrer Latenz, Gipfelzeit, Amplitude und Morphologie.

Reizfeld-Lage und -Größe : Eine foveale Belichtung liefert höhere Potentiale als eine periphere (MONNIER und AMSLER, COOPER et al., de HAAS) und die Größe des gereizten Netzhautareals steht in fester Relation zur Amplitude der Reizantwort (ADRIAN und MATTHEWS, GRANIT 1947, MOTOKAWA 1951).

Besonders ausführlich untersucht ist der Einfluß der Reizintensität. Steigert man sie von "Null" ausgehend kontinuierlich, dann wird bei einem Vielfachen der subjektiven Reizschwelle als erstes die b^+ -Welle meßbar (MÜLLER-LIMMROTH). Sie wächst zunächst unter Latenzverringern (SAWAMOTO -1-) linear mit dem Logarithmus der Intensität an (PEREGRIN und SVERAK, YONEMURA et al. 1969).

Mit dem Auftreten von a^- erreicht die Größe von b^+ dann bei weiterer Intensitätssteigerung vorübergehend ein Plateau (BURIAN und PEARLMAN), während dessen a^- auf Kosten von b^+ wächst (PEREGRIN und SVERAK, SCHMOEGER).

Sowohl das "frühe Rezeptorpotential" (KAWASAKI) und die Doppelung von a^- , b^+ und d (COBB und MORTON, YONEMURA et al.), als auch die oszillatorische Potentiale o , e bzw. x (MASUDA 1961) und eine Kehle im abfallenden Schenkel von b^+ (MOTOKAWA 1942) erscheinen überhaupt nur bei höheren Reizintensitäten.

Eine Verkürzung der Reizdauer führt zum Verschwinden von d und zum deutlicheren Hervortreten von b^- (JAYLE et al.).

Verschiedene Autoren haben versucht, dieses komplexe Verhalten des Belichtungspotentials des Auges als Interferenz von wenigen übersichtlichen Monophasien darzustellen (GRANIT 1947, PIPER, VANYESEK). Die weiteste Verbreitung hat die Phasenanalyse von GRANIT gefunden. Sie wurde mehrfal durch Zusatzannahmen

ergänzt, wie etwa, daß einzelne Phasen eine unterschiedliche Reiz-stärkenabhängigkeit besitzen (MOTOKAWA 1942) oder die die Phasen generierenden Strukturen doppelt angelegt sind (HANITZSCH und TRIFONOV).

Über diese mehr deskriptiven Analysierungsversuche hinausgehend, haben WULFF et al. und FRY (mit versch. Mitarb. 1946 und 1955) die Belichtungspotentiale des Auges als Ausdruck von photochemischen Vorgängen mit Bildung einer Erregungssubstanz gedeutet. Ihre am eversen Heuschreckenaugen gewonnenen Ergebnisse konnte KEIDEL für das inverse Vertebratenaugen erweitern. Unter Einbeziehung von RANKES Überlegungen zum Stoffwechsel von Erregungssubstanzen kam er aufgrund eigener Versuche zu folgender Vorstellung von der Entstehung der ERG-Wellen:

Auf Lichtreiz hin entsteht eine Erregungssubstanz, die sich an einer speicherfähigen Membran ansammelt. Das elektrische Äquivalent ihrer Konzentration sei im Sinne eines Generatorpotentials die a^- -Welle. Abhängig von der Bildungsgeschwindigkeit oder der schon erreichten Konzentration der Erregungssubstanz wird ein zweiter chemischer Prozeß ausgelöst.

Er baut einerseits die Erregungssubstanz ab und steuert andererseits über einen unbekannten Verstärkermechanismus einen energiereicheren dritten chemischen Vorgang an anderer Stelle, um so die Reizinformation mit erhöhtem Sicherheitsgrad weiter zu leiten.

Die Interferenz von Konzentration der Erregungssubstanz, Rückbildungsstoffwechsel und jenem dritten Vorgang findet ihr elektrisches Äquivalent in der b^+ -Welle. Auf die weiteren Komponenten des ERGs geht KEIDELs Darstellung allerdings nicht ein.

EIGENE VERSUCHE

Vorbemerkungen zur Wahl von Versuchsbedingungen und Auswertungsverfahren

Bei der augenfälligen Neurotoxizität von Vincristin läßt der Mangel an Veröffentlichungen über ERG-Veränderungen oder subjektive Visus-Alterationen vermuten, daß solche Veränderungen unter klinisch üblicher Dosierung höchstens sehr diskret auftreten. Für eine aufschlußreiche Bestimmung einer Vincristin-Wirkung auf die Belichtungspotentiale des Auges muß deshalb die Möglichkeit zu einer ausschließlich am ERG-Befund orientierten Dosierung gegeben sein. Ferner lassen sich unter klinischen Bedingungen die schwer oder gar nicht abschätzbaren Einflüsse von individueller oder gar kombinierter Medikation und von Krankheitswirkungen nicht ausschließen. Um einheitliche und problemgerecht wählbare Parameter bestimmen zu können, ist man deshalb auf Labortiere angewiesen. Nach KOHLRAUSCHs ersten vergleichenden Untersuchungen über Elektroretinogramme verschiedener Labortiere wird heute viel das Kaninchen gewählt (HANITZSCH und TRIFONOV, KAWASAKI, MASUDA, ROHR, SAWAMOTO, SPIVEY und PEARLMAN, STEINER).

Da für die vorliegende Arbeit mehrere Tiere zu verschiedenen Zeitpunkten einer Serie von Vincristinapplikationen untersucht werden sollen, sind besonders exakt reproduzierbare Ableit-Bedingungen angezeigt. Auf ein dafür gängiges Hilfsmittel, die Narkose, soll jedoch verzichtet werden, da generelle Anästhetika einen nicht sicher kontrollierbaren Einfluß auf das ERG haben (MASUDA 1963). Um die durch dann unvermeidbare Augenbewegungen entstehenden Veränderungen von Größe und Lokalisation des gereizten Netzhaut -

areals ausreichend klein zu halten, muß eine möglichst totale und diffuse Ausleuchtung des Augenhintergrundes angestrebt werden.

Auch hierzu wird auf medikamentöse Hilfsmittel verzichtet, weil Mydriatica eine mit der Dosierung unverhältnismäßig stark wechselnde Wirkung auf das ERG haben (SAWAMOTO -2-, THERMAN). Als einzige pharmakologisch wirksame Substanz neben dem zu untersuchenden Vincristin wird Novesin^R zur Oberflächenanästhesie der Cornea verwendet.

An die Ableitelektroden selbst muß die Forderung gestellt werden, daß sie einerseits eine gut reproduzierbare Lage und einen möglichst konstanten Übergangswiderstand garantieren, andererseits aber keine Verletzung setzen, deren Unterblutung oder Granulation die elektrischen Eigenschaften des leitenden Gewebes von Untersuchung zu Untersuchung verändern können.

L e e r w e r t : Die aufgezeigte Problematik einer Ableittechnik, die der jeweiligen Fragestellung gerecht werden soll, hat u. a. dazu beigetragen, daß trotz zahlreicher Arbeiten über das ERG des Kaninchens bisher weder standardisierte Versuchsbedingungen noch übertragbare Angaben über die genaue Form und Größe der Potentiale vorliegen. Aus diesem Grund wird der Messung des Vincristin - Einflusses zunächst eine für die gewählten Bedingungen geltende Bestimmung des unbeeinflussten Kaninchen - ERG vorangestellt.

Um im Modus der Vincristingabe klinischen Bedingungen nahe-zukommen, soll eine Applikationsart gewählt werden, die sich grob an den heute üblichen **D o s i e r u n g e n** des Vincristin orientiert. Dabei ist erschwerend, daß für das Kaninchen eine im Vergleich zum Menschen erhöhte Toleranz gegenüber Vincristin bekannt ist (LILLY), über ihr Ausmaß aber nur unzureichende Angaben vorliegen.

Für die A u s w e r t u n g von elektroretinographischen Meßergebnissen, die sich im Mikrovoltbereich bewegen und entsprechend störänfällig sind, werden verschiedentlich (JACOBSON mit versch. Mitarb. 1962 u. 1963, LANDFRIED, RIX, SCHMIDT) elektronische Rechnerverfahren zur Mitteilung von mehreren, unter gleichen Bedingungen abgeleiteten Potentialen angegeben. Ihre eindrucksvolle Verbesserung der statistischen Aussagekraft der Ergebnisse läßt ein solches Verfahren für die hier angestellte Untersuchung von erwartungsmäßig geringen Potentialveränderungen und relativ großen Meßfehlermöglichkeiten besonders geeignet erscheinen.

Das Ableitverfahren

Es werden fünfzehn willkürlich ausgewählte Kaninchen von 1,9 kg bis 3,8 kg Körpergewicht untersucht, darunter zwei Albinos.

Für die Ableitung des ERG werden sie innerhalb eines Faraday-Käfigs so in einem geschlossenen Holzkasten gelagert, daß der herausragende Kopf in einer Wandaussparung um den Hals und in einem verstellbaren Metallbügel die Schnauze fixiert ist. Nach Dunkeladaptation wird das linke Auge nacheinander bei drei verschiedenen Intensitäten gereizt. Als R e i z q u e l l e dient das Gerät "Strobotest II" der Firma Knott, dessen Elektronenlampe in 1,4 m Abstand vom Auge Blitze von 10 μ sec Dauer und einer Intensität von wahlweise 1,4 Joule (= Intensität V), 0,725 Joule (= Intensität III) oder 0,05 Joule (= Intensität I) abgibt.

Das ERG wird vom belichteten Auge mit einem cornealen Silber-ring als differenter und einem tarsalen Silberdraht als indifferenter Elektrode abgeleitet. Die Erdung erfolgt über kochsalzgetränkte Tupfer vom Nacken des Tieres. Diese Elektrodenlokalisation erwies sich gegenüber anderen als gleichwertig.

Die differente Elektrode wird von einer ansaugbaren Plexiglashaftschale nach HENKES - van BALEN (zit. n. JAYLE et al.) mit zirkulärem Lidsperrer getragen und liegt dem Limbus corneae an. Die Haftschale wird blasenfrei mit Methocel^R gefüllt und ihr Zentrum zur Erzeugung von stark streuendem und möglichst diffusem Licht angeraucht. Die indifferente Elektrode ist in eine kleine Kunststoffkammer eingeschmolzen, die sie auf der Conjunctiva tarsi des medialen Lidwinkels fixiert.

Eine selbstgefertigte Haftschale, die als Träger für beide Elektroden diente, lieferte bei einfacherer Handhabung gleichwertige Ergebnisse, war jedoch durch Herstellungsmängel nicht stabil genug für eine größere Meßserie. Sie reichte unter beide Lider und trug die differente Elektrode als limbalen Ring auf ihrer Innenfläche und die indifferente als zweiten, größeren Ring auf ihrer der tarsalen Conjunktiva anliegenden Außenfläche.

Das abgeleitete ERG wird mit dem Wechselstrom - Verstärker 3A9 der Firma Tektronix im Frequenzbereich von 1,6 Hz bis 10 kHz im Verhältnis $1 : 10^4$ verstärkt. Zusammen mit Eichung und Reizmarkierung, die dem ERG voranlaufen, wird es in ein Analog-Magnetbandgerät eingespielt.

Ein Impulsgenerator steuert mittels eines Nadelimpulses die Eichung, Reizgebung und Reizmarkierung. Als Zeitgeber für die spätere Auswertung wird dieser Nadelimpuls auf einer zweiten Spur desselben Analog-Magnetbandes aufgezeichnet.

Beide Aufzeichnungen können vor und nach dem Einspielen in das Magnetbandgerät über einen Zweistrahl-Oszillographen visuell kontrolliert werden. Eine mitlaufende Tonspur gestattet Markierungen und Notizen während der Aufnahme. Abb. III gibt die Meßanordnung schematisch wieder.

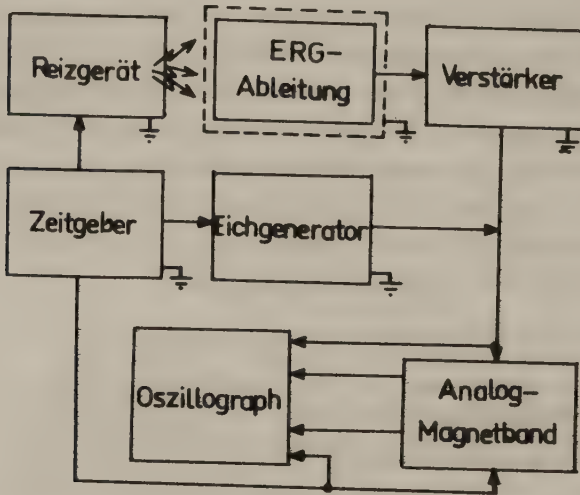


Abb. III Schematisches Schaltbild der Meßanordnung

Das Auswertungsverfahren

Für die Auswertung der Meßaufzeichnung wird nach dem von RIX angegebenen Verfahren vorgegangen. Dazu wird der Inhalt des Analog-Magnetbandes in den Digitalrechner PDP 8e der Firma Digital Equipment Corporation überspielt, der, wie in Abb. IV wiedergegeben, mit verschiedenen Peripheriegeräten ausgestattet ist.

Von der einen Spur des Magnetbandes steuert der Nadelimpuls als Zeitgeber über einen Schmitt-Trigger eine Echtzeit-Uhr des Rechners und bewirkt so, daß die fortlaufend von der zweiten Spur eingespielte Meßaufnahme in gleiche Beobachtungsabschnitte von wählbarer Dauer zerlegt wird, die zu immer dem gleichen Zeitpunkt vor einer Reizantwort beginnen.

Die Meßaufnahmen selbst laufen über einen Abschwächer und einen Analog-Digital-Wandler in den Rechner. Ihr analoger, d.h. kontinuierlicher Potentialverlauf wird zunächst in eine wählbare Anzahl von separaten Spannungswerten zerlegt. Dann werden von mehreren Beobachtungsabschnitten die Spannungswerte, die den gleichen zeitlichen Abstand zum Nadelimpuls haben, gemittelt und ihre statistische Streubreite bestimmt.

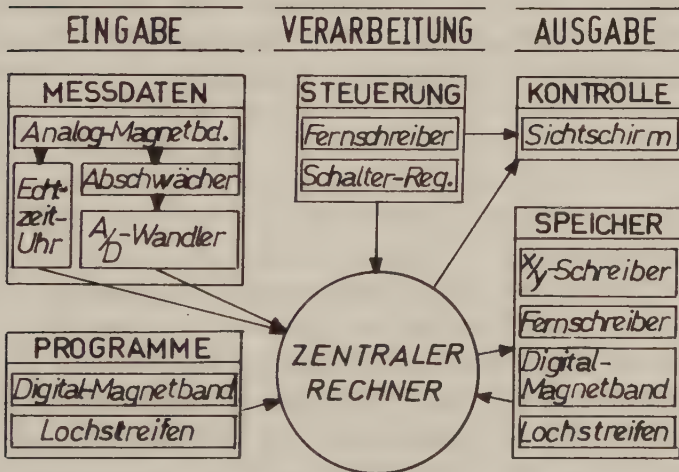


Abb. IV · Blockbild der angepassten Peripherie eines Digitalrechners für die ERG-Auswertung

Die Anzahl der so zu mittelnden Reizantworten wird wie alle übrigen Parameter und wie die Verarbeitungsbefehle über einen Fernschreiber und ein Schalter-Register eingegeben, während das Rechnerprogramm (LAB 8e Package "Advanced Averager", modifiziert für den eigenen Bedarf) von einem Digital-Magnetband oder von Lochstreifen einläuft. Das Programm gestattet die Auswertung mit zwei Gruppen von Parametern zur gleichen Zeit. So kann innerhalb gewisser von der Kapazität des Kernspeichers bestimmter Grenzen sowohl für die Darstellung der frühen, schnellen Potentialschwankungen als auch für die der späteren, langsameren jeweils eine möglichst adäquate zeitliche Auflösung gewählt werden.

Die Ergebnisse lassen sich auf Digital-Magnetband oder Lochstreifen speichern sowie auf einem Sichtschirm als Kurvenzug aus vielen Einzelpunkten darstellen. Über einen X/Y-Schreiber ist auch eine zeichnerische Wiedergabe möglich. Das Programm erlaubt ferner eine Vergrößerung der Wiedergabe sowie auf einem Fernschreiber das Ausdrucken der Zeit- und Spannungswerte von Kurvenabschnitten, die mit zwei Leuchtzeigern beliebig ausgewählt werden können.

Vorversuche

In Vorversuchen werden jetzt die günstigen Untersuchungsparameter ermittelt. Es zeigt sich, daß 1 sec nach dem Reiz keine sicher der Reizantwort zuzuordnenden Potentialveränderungen mehr auftreten und daß, wie nach STEINER zu erwarten, bei einer Reizfrequenz von 0,25 Hz Versuchsdauer und Reizzahl ohne Einfluß auf das ERG bleiben. Die Mittelung von jeweils 100 Reizantworten erbringt eine gute statistische Genauigkeit der Aussagen, und bezüg-

lich der zeitlichen Auflösung erweisen sich 1 msec Punktabstand und 380 msec Beobachtungsdauer für die schnellen Potentiale bzw. 4 msec Punktabstand und 1 sec Dauer für die langsamen Potentiale als günstig.

Das Ausmaß aller Einflüsse, die bei der angegebenen Versuchsanordnung die Ergebnisse von Messung zu Messung verändern können, wird bestimmt, indem von fünf Kaninchen während zehn Tagen jeweils fünfmal die Netzhautpotentiale gemessen werden. Dabei zeigen sich für die einzelnen Tiere Variationen der Potentialhöhen um 2 % bis 11 %, im Mittel um 6 %. Gegenüber den Angaben von SPIVEY und PEARLMAN, die mit anderen Verfahren Tag - zu - Tag - Schwankungen der Potentiale um 5 % bis 35 % erhielten, erscheint diese Fehlerbreite als sehr zufriedenstellend.

Zwischen den Potentialen verschiedener Tiere ergeben sich, wie eingangs erwähnt, ebenfalls Differenzen. Diese individuellen Unterschiede sind mit 6 % bis 60 % wesentlich markanter und durch keine Verbesserung der Meßgenauigkeit beeinflussbar. Deshalb wird für jedes der fünfzehn Tiere vor dem Beginn der eigentlichen Versuchsserie das individuelle "Mittlere Einzel-ERG" bestimmt. Während dies bei den erwähnten fünf Tieren durch Mittelung aus je fünf Meßreihen geschieht, erlaubt die dabei gefundene geringe Fehlererwartung der Versuchsanordnung, für die weiteren zehn Tiere jeweils das Mittel aus zwei Meßreihen heranzuziehen.

Darüber hinaus wird ein ERG-Verlauf bestimmt, wie er sich aus der Mittelung von jeweils 100 Elektroretinogrammen aller fünfzehn Tiere ergibt. Die Zeit- und Spannungswerte dieses "Mittleren Gesamt-ERG" gibt die Tabelle in Abb. V wieder. Dabei beziehen sich die Zeitangaben auf den Reizbeginn und die

	a^-		a^-/b^+		b^+		b^+/b^-		b^-		b^-/c^+		c^+		c^-	
Int.	ms	μV	ms	ms	μV	ms	ms	μV	ms	ms	μV	ms	ms	μV	ms	μV
V	12	37	16	31	120	70	125	68	229	329	15	763	4			
III	14	26	17	34	118	74	132	67	245	346	13	792	5			
I	--	--	20	51	102	87	147	63	346	436	7	--	--			

Abb. V Zeit- und Spannungswerte der Amplitudengipfel und Isopotentialliniendurchgänge des bei drei Reizintensitäten aus jeweils 1500 Einzel-ERGen von fünfzehn Kaninchen bestimmten "Mittleren Gesamt-ERG".

Abb. VI "Mittleres Gesamt-ERG" von fünfzehn Kaninchen bei drei Reizintensitäten. Darstellung der zu den in der Tabelle von Abb. V angeführten Meßwerten zugehörigen Kurvenbilder durch X/Y-Schreiber mit jeweils zwei verschiedenen zeitlichen Auflösungen.



bh.V.

Spannungsangaben auf die Isopotentiallinie als jeweilige Nullmarke. Das analoge ERG-Bild zeigt Abb. VI. Es entspricht für alle drei Reizintensitäten weitestgehend dem nach den bisherigen Beschreibungen erwarteten Verlauf. Jedoch stellt sich das "frühe Rezeptorpotential" nicht dar, eine d-Welle fehlt und der c^+ -Welle folgt bei höheren Reizintensitäten noch eine kleine, aber deutliche Potentialsenkung.

Bezüglich der d-Welle ist bekannt, daß sie bei Reizen von weniger als 8 msec Dauer nicht mehr auftritt (PECKHAM et al.) und außerdem beim Kaninchen überhaupt fehlen kann (MÜLLER - LIMMROTH).

Die Potentialsenkung, die der c^+ -Welle folgt, tritt bei den fünfzehn Tieren in unterschiedlicher Ausprägung auf, läßt sich jedoch bei allen für die Reizintensitäten V und III nachweisen. Da sie im Gegensatz zu zufälligen Potentialschwankungen oder Störspannungen sich auch bei der Mittelung einer großen Anzahl von Einzelmessungen erhält (im vorliegenden Fall bis zu 1500), muß sie eine feste zeitliche Beziehung zum Reizereignis besitzen.

Weil älteren ERG-Untersuchungen die heute mögliche Genauigkeit der Messung nicht zugänglich war und neuere Beobachtungen sich fast ausschließlich auf die frühen schnellen Potentiale bis zur b^+ -Welle beschränken, ist es bei der geringen Größe dieses späten Potentials denkbar, daß es bisherigen Untersuchungen entgangen ist und tatsächlich einen regelmäßig auftretenden Bestandteil des Belichtungspotentials des Auges darstellt. Auf eine Deutung dieses Potentials muß im Rahmen der vorliegenden Arbeit verzichtet werden. Es soll aber vorläufig als c^- -Welle bezeichnet und in die weitere Beobachtung mit einbezogen werden.

Hauptversuche

Für die nun folgende Untersuchung des Einflusses von Vincristin auf das Kaninchen-ERG werden die fünfzehn Tiere drei Gruppen zugeteilt. Während eine Gruppe von drei Tieren unbehandelt bleibt und als Kontrollkollektiv dient, erhalten die jeweils sechs Tiere der beiden anderen Gruppen zweimal wöchentlich Injektionen von Vincristinsulfat (Vincristin, LILLY) entsprechend 0,04 mg bzw. 0,1 mg Vincristin je Kilogramm Körpergewicht in die Ohrvenen.

Von allen Tieren werden 48 Stunden nach jeder zweiten Injektion Elektretinogramme in der angegebenen Weise abgeleitet und für jede der drei Reizintensitäten das "Aktuelle Einzel-Mittel" jeden Tieres aus 100 Reizantworten sowie das "Aktuelle Gruppen-Mittel" aller gleich hoch dosierten Tiere aus diesen Einzelmitteln bestimmt. Zusätzlich wird bei drei Tieren der niedriger dosierten Gruppe schon 24 Stunden und bei den verbleibenden dreien sowie denen der höher dosierten Gruppe 48 Stunden nach der ersten Injektion auf gleiche Weise verfahren.

Aus später zu erläuternden Gründen wird die Vincristin-Applikation nach 14 Injektionen abgebrochen. Zur Klärung der Frage der Reversibilität von vincristininduzierten ERG-Veränderungen werden Einzel- und Gruppen-Mittel noch 52 Tage über die letzte Injektion hinaus verfolgt. Als M e ß g r ö ß e n für die Bestimmung von Veränderungen werden die Zeit- und Spannungswerte der Gipfel von a^- , b^+ , b^- , c^+ und c^- , die Zeitwerte der Isopotentialliniendurchgänge von a^- nach b^+ , b^+ nach b^- und b^- nach c^+ sowie das Integral über die b^+ -Welle herangezogen. Zusätzlich werden Körpergewicht und Allgemeinzustand der Tiere beobachtet.

Ergebnisse

Bei allen Versuchstieren kommt es unter der Vincristingabe zu schweren Allgemeinveränderungen bis hin zu letalem Ausgang.

Von der niedriger dosierten Gruppe verendet ein Albino ohne Prodromie nach der 2. Injektion und ein anderes Tier zehn Tage nach der 14. Injektion, nachdem eine Alopezie beider Ohren ab der 10. Injektion vorausgegangen war.

Von den sechs höher dosierten Tieren überleben nur zwei die gesamte Versuchsdauer. Während ein albinotisches Tier schon nach der 1. Injektion deutliche motorische Schwäche und dann Madenbefall zeigt und nach der 4. Injektion ad exitum kommt, verenden drei andere nach der 8., 14. und fünfzehn Tage nach der 14. Injektion, nachdem ab der 6. Injektion verschieden schnell und stark Lähmungen auftraten, denen in einem Fall eine zunehmende Alopezie und in einem anderen eine vorübergehende Diarrhoe vorauselten.

Ohne daß sich bei der geringen Zahl von nur zwei Albinos unter den behandelten Kaninchen eine sichere Aussage über Unterschiede in der Vincristinempfindlichkeit machen ließe, fiel auf, daß diese Tiere jeweils als erste ihrer Gruppe verendeten.

Bei den überlebenden Tieren stellten sich mit der 6. höherdosierten bzw. 10. bis 12. niedriger dosierten Injektion verschieden stark ausgeprägte motorische Ausfälle ein, die sich nach Absetzen der Vincristin-Applikation langsam wieder zurückbildeten. Auch die bei einem überlebenden Tier ab der 4. Injektion auftretende Alopezie zeigt nach Applikationsende eine Rückbildungstendenz. Als Zeichen eingeschränkter Infektabwehr treten bei je einem Tier jeder behandelten Gruppe etwa zwanzig Tage nach der letzten Injektion ausgedehnte Ohrmykosen auf.

Die allgemeintoxische Wirkung des Vincristin, die sich in diesen Befunden widerspiegelt, zeigt sich auch in der Gewichtsentwicklung der Kaninchen. Während die Tiere des Kontrollkollektivs über die gesamte Versuchsdauer recht kontinuierlich um im Mittel 49,4 % an Gewicht zunehmen, zeigen die Tiere der niedriger dosierten Gruppe Gewichtsveränderungen von - 9,4 % bis + 22,2 %, im Mittel von + 2,7 %, bis zur letzten Injektion und dann von + 5,3 % bis + 38 %, im Mittel von + 15,9 %, bis zum Ende der Beobachtungszeit. Die Tiere der höher dosierten Gruppe verändern ihr Gewicht um - 33,3 % bis - 25,9 %, im Mittel um - 29,5 %, bis zur letzten Injektion und danach um + 20 % bis + 66,6 %, im Mittel um + 43 % bis zum Versuchsende.

Die unter Vincristin beobachteten Veränderungen des Zeit- und Amplitudenverhaltens der Elektroretinogramme sind in den Abbildungen VII bis IX für beide Dosisgruppen gegen die Versuchsdauer aufgetragen. Wie aus Abb. VII anhand der b^+ -Veränderungen der höher dosierten Kaninchengruppe ersichtlich, zeigen die Darstellungen der Einzel-Mittel untereinander und gegenüber dem Gruppen-Mittel so weitgehend eine gemeinsame Tendenz, daß für die Folge auf die sehr umfangreiche Wiedergabe der Einzel-Mittel verzichtet werden kann und nur die Gruppen-Mittel dargestellt zu werden brauchen.

umseitig:

Abb. VII Veränderung der Einzel-Mittel (—) und der Gruppen-Mittel (—) der b^+ -Amplituden gegenüber den Ausgangswerten (o) bei sechs Kaninchen, die zweimal wöchentlich 0,1 mg Vincristin/kg Körpergewicht erhielten. Darstellung gegen die Beobachtungsdauer in Tagen bei drei verschiedenen Reizintensitäten. (+) = Exitus.

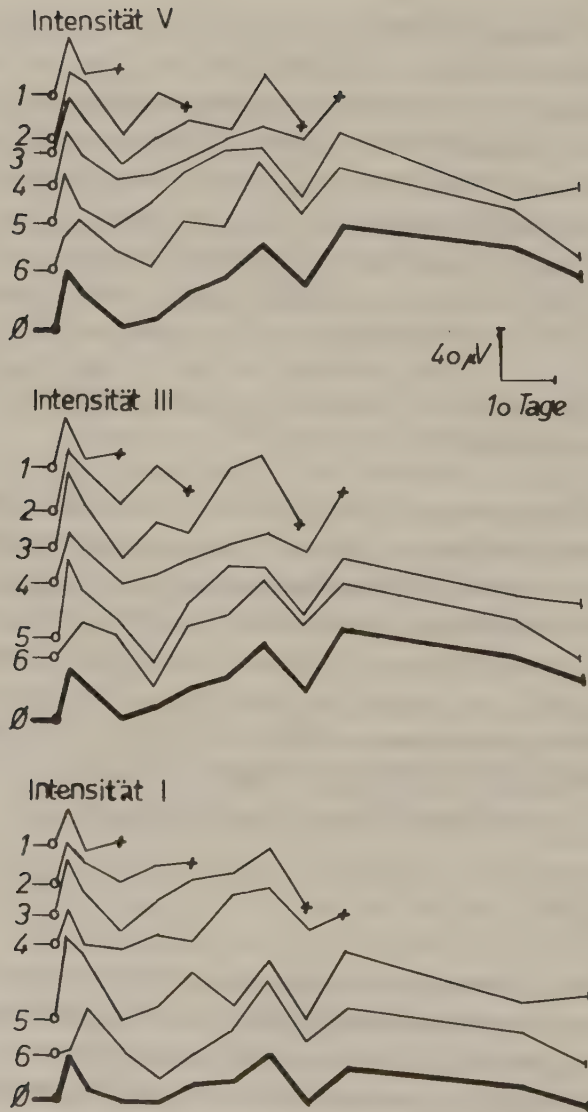


Abb. VII

(Legende umseitig)

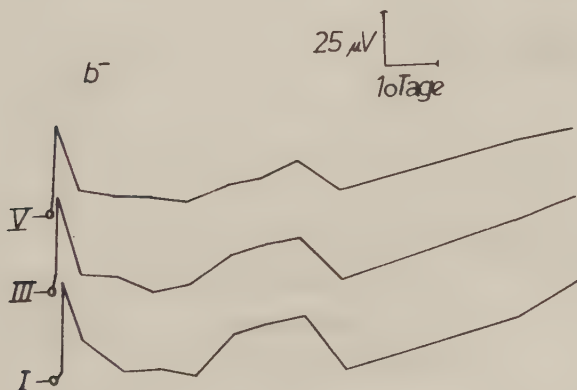
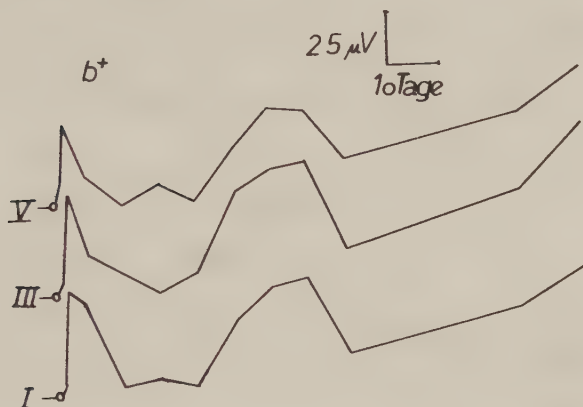
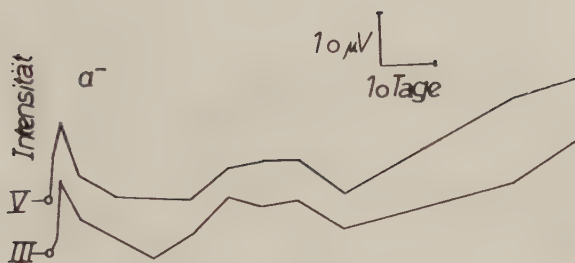
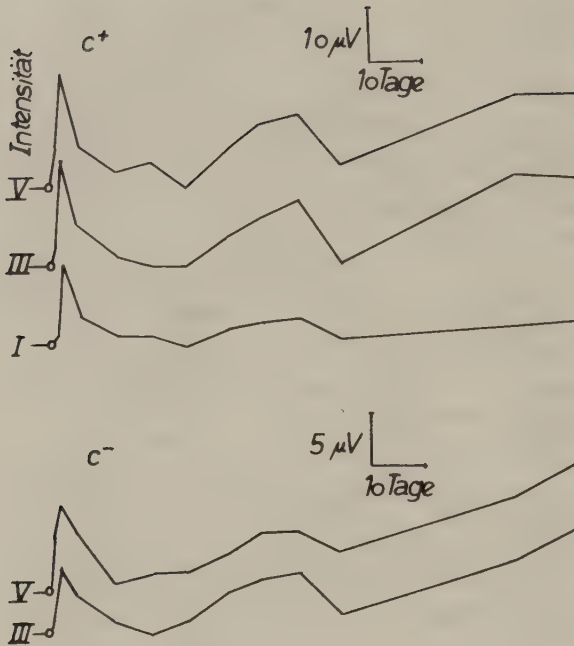


Abb. VIII

(Legende umseitig)



noch Abb. VIII

Abb. VIII + IX

Veränderung der Gruppen-Mittel der Amplituden der ERG-Wellen unter Vincristingabe gegenüber den Ausgangswerten (o). Messung bei drei Reizintensitäten (I, III, V)

Abb. VIII

Gabe von 2 x 0,04 mg VCR/kg/KG und Woche

Abb. IX

Gabe von 2 x 0,1 mg VCR/kg/KG und Woche

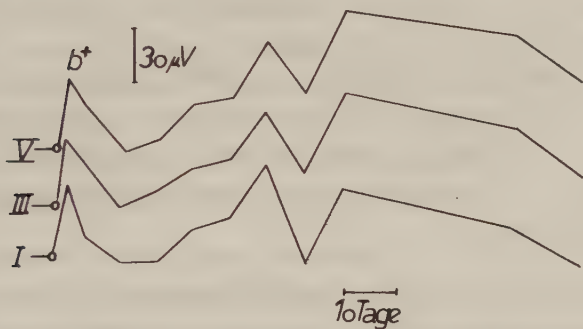


Abb. IX

ERG - Veränderungen: Für die niedriger dosierte Tiergruppe ergeben sich unter der Vincristin-Applikation bei allen Wellen gleichartige Potentialhöhendifferenzen. 24 Stunden nach der 1. Injektion zeigt sich eine geringe Erhöhung aller Potentiale, die nach 48 Stunden noch wesentlich deutlicher hervortritt. Bei fortgesetzter Vincristin-Verabreichung geht diese Potentialerhöhung bis zur 4. bis 6. Injektion wieder zurück, um ab der 8. Injektion erneut aufzutreten. Nach Beendigung der Vincristin-Gaben fallen die Potentiale zunächst ab, um bis zum Ende des Beobachtungszeitraumes noch einmal anzusteigen.

Beider höher dosierten Gruppe erfahren die ERG - Wellen nach der ersten Injektion eine Amplitudenvergrößerung, wie sie bereits bei den niedriger dosierten Tieren zu beobachten war, ohne jedoch deren Ausmaß zu erreichen. Auch fällt sie früher wieder ab. Der zweite Potentialanstieg läßt sich dann nur noch für b^+ und b^- eindeutig erkennen, während die Veränderungen von a^- , c^+ und c^- keine sichere Aussage über ihre weitere Tendenz erlauben.

Der zweite Anstieg von b^+ und b^- setzt bereits nach der 4. Injektion ein und wird nach der 12. Injektion von einem abrupten Potentialabfall unterbrochen. Dieser Abfall wurde zunächst als Ausdruck der totalen Erschöpfung der die Potentialhöhe regulierenden Vorgänge angesehen. Um prüfen zu können, inwieweit die ERG-Veränderungen reversibel sind, wurden an diesem anscheinend kritischen Punkt die Vincristingaben für beide Gruppen abgesetzt.

Im Anschluß daran steigen die Amplitudenwerte der höher dosierten Gruppe noch einmal an, um während der weiteren Beobachtungszeit langsam wieder abzufallen.

Bei beiden Gruppen erscheint auffällig, daß die Potentialamplituden bei all diesen Bewegungen ihren Ausgangswert nicht unterschreiten, sondern ihn bei allen Potentialabfällen gerade wieder erreichen.

Ferner läßt sich feststellen, daß für mittlere Reizintensitäten (Intensität III) kontinuierlichere Verläufe der Potentialveränderungen erhalten werden als bei stark blendendem (Int. V) oder schwelennahmen (Int. I) Reiz.

Während die Amplituden des Kaninchen-ERGs unter Vincristingabe deutliche Größenschwankungen zeigen, lassen sich signifikante Veränderungen des Zeitverhaltens mit den verwendeten Methoden nicht nachweisen.

Aus der Größe des Integrals über die b^+ -Welle schließlich läßt sich entgegen unseren Erwartungen keinerlei Aussage ableiten.

Da der Verlauf der Zeit- und Spannungswerte der Elektroretinogramme der Kontrollgruppe nur die schon aus den Vorversuchen ermittelten Tag-zu-Tag - Schwankungen zeigt, wird auf eine Wiedergabe verzichtet.

DISKUSSION

Die bisher vorliegenden Berichte über eine dosisabhängige Schwächung neuronaler Funktionen durch Vincristin hätten erwarten lassen, daß die Ergebnisse der vorliegenden Arbeit eine Verminderung der untersuchten Potentiale, zumindest aber einen monophasischen Zusammenhang zwischen Dosis und ERG-Veränderungen zeigen. Statt dessen erfahren die Belichtungspotentiale des Auges unter Vincristingabe mehrere Erhöhungen ihrer Amplitude mit zwischenzeitlichen Rückgängen auf die Ausgangswerte. Außerdem kommt es unter sehr hohen Vincristinmengen zu einer Dissoziation im Amplitudenverhalten von b^+ , b^- einerseits und a^- , c^+ , c^- andererseits.

Eine Interpretation dieser Ergebnisse hat vor allem zu deuten, warum sich die Retina unter Vincristingabe überhaupt anders verhalten kann als andere irritable Organe und wie dann das spezielle Verhalten der Belichtungspotentiale erklärbar ist.

Daß die Belichtungspotentiale des Auges trotz der von MÜLLER-LIMMROTH herausgestellten Vergleichbarkeit rezeptiver Sinnesorgane ein deutlich anderes Verhalten unter Vincristin zeigen als die sonst untersuchten neuronalen Funktionen, kann dadurch erklärt werden, daß sich die Retina mit ihren Photopigmenten einmaliger, sonst nirgends verwendeter Substanzen zur Erregungsbildung bedient, für die auch einmalige Chemismen angenommen werden können.

Der spezielle Verlauf der Potentialamplituden soll in Anlehnung an KEIDELs Vorstellungen durch folgendes Modell der retinalen Erregungsvorgänge zu erklären versucht werden:

Ein Stoffwechselsystem liefere ein Photopigment, das Lichtenergie absorbieren und dadurch in einen Erregungsstoff umgewandelt werden kann. Dessen Konzentration induziere einen zweiten Chemismus, der den Erregungsstoff wieder abbaut und über einen dritten chemischen Vorgang eine Verstärkerwirkung entfaltet.

Für die Umwandlung des Pigmentes in Erregungsstoff soll pro Pigmenteinheit ein gewisses Energieminimum vonnöten sein. Ein optimal bemessener Reiz würde gerade ausreichen, alle vorhandenen Pigmenteinheiten umzusetzen. Stehen für denselben Reiz zu viele Einheiten bereit, so wird er nur eine geringere Zahl von ihnen in Erregungsstoff umwandeln können. Ein Teil seiner Energie wird von den überschüssigen Einheiten absorbiert, ohne diese auf das für die Umsetzung nötige Energieniveau anheben zu können. Diese Situation soll für mittlere Reizintensitäten an der sonst unbeeinflussten Retina in jedem länger stationären Adaptationszustand zutreffen.

Das Stoffwechselsystem bestehe aus zwei Komponenten: aus einer das Pigment aufbauenden und einer es abbauenden, die die jeweils für die Umwandlung verfügbare Pigmentmenge im Sinne eines Fließgleichgewichtes regeln.

Ein Vincristineinfluß auf dieses Modell wäre insbesondere an diesen beiden Komponenten denkbar. Wenn man annimmt, daß das Vincristin analog zu seiner störenden Wirkung an anderen Organen auch hier primär die "positive", Pigment aufbauende Komponente schädigt, so resultiert daraus zunächst eine Pigmentverminderung, damit aber eine Erhöhung der Reizausbeute, eine Erhöhung der Potentiale!

Sicherlich muß aber auch eine Schädigung der entgegengesetzt wirkenden Stoffwechselkomponente angenommen werden, da solche Antagonisten sich oft verwandter Wege bedienen.

Stellt man sich die Vincristinwirkung etwa im Sinne eines Vincristineinbaues in Katalysatoren beider Komponenten vor, der deren Wirkung zwar schwächt, aber nicht aufzuheben vermag, so ergibt sich die Folgerung, daß beide Komponenten nur bis zu einem gewissen Grade von Vincristin geschädigt werden können. Über die Besetzung aller dazu geeigneten Plätze im Katalysator hinaus wird eine Steigerung der Vincristinmenge keinen weiteren Einfluß mehr auf das System nehmen können, und auf einem niedrigen Umsatzniveau erreicht das Fließgleichgewicht seine alte Lageeinstellung wieder.

Aus diesen Annahmen ergäbe sich als Folgerung für das Amplitudenverhalten der retinalen Reizantwort unter steigender Vincristinmenge, daß das Belichtungspotential zunächst mit der Schädigung der pigmentliefernden Komponente zunimmt, nach Einsetzen der Schädigung der pigmentabbauenden Komponente seinen Gipfel erreicht und dann wieder auf seinen Ausgangswert zurückfällt, wenn beide Komponente wegen der Absättigung ihrer Katalysatoren maximal alteriert sind.

Ein solches Verhalten zeigen die ERG-Potentiale tatsächlich. Doch steigen sie bei weiterer Vincristingabe noch einmal an. Für die Erklärung dieser Beobachtung soll dasselbe Modell weiter verfolgt werden.

Nach Umsetzung des Pigments in Erregungsstoff soll dieser durch Ansammlung an einer speicherfähigen Membran die Veränderung des Bestandpotentials zum Generatorpotential bewirken. Es ist zu vermuten, daß Erregungsstoff in geringen Mengen auch ohne Lichtreiz durch

andere energieliefernde Vorgänge ständig entsteht, in Membrannähe vorkommt und so etwa das bekannte Eigengrau der Retina hervorruft. Zu einer vollgültigen Erregung führt dies jedoch nicht. Offensichtlich besitzt die Membran eine gewisse Widerstandsfähigkeit gegenüber dem Erregungsstoff, eine Erregbarkeitsschwelle.

Diese Erregbarkeitsschwelle soll wiederum als Ausdruck eines Fließgleichgewichtes antagonistischer Membranleistungen verstanden werden. Verschiebt sich dieses Gleichgewicht im Sinne einer Schwellenherabsetzung, so wird eine gleiche Menge von Erregungsstoff mehr Strukturen zu einer Reizantwort anstoßen können als bei höherer Membrantoleranz. Es resultiert ein höheres Aktionspotential.

Abermals soll angenommen werden, daß Vincristin auch an diesem Membransystem primär eine "negative" Wirkung entfaltet, die membranstabilisierende Komponente des Systems also zuerst schädigt und damit eine Erhöhung des Aktionspotentials bewirkt. Wenn der Schädigungsmechanismus analog zu dem im Stoffwechselsystem vor sich geht, wird bei einer entsprechenden Vincristinmenge auch dieses System einen Punkt erreichen, bei dem die Potentialentwicklung umschlägt. Dieses Phänomen trat in der vorliegenden Untersuchung nach insgesamt $14 \times 0,1 \text{ mg VCR/kg KG}$ auf und führte in einer ersten Fehldeutung zum Abbruch der Vincristingaben.

Während der weiteren Beobachtungsdauer kommt es zur langsamen Rückbildung der Schädigungen aller vier Komponente in umgekehrter Reihenfolge. Ihre Interferenz bewirkt den weiteren Potentialhöhenverlauf.

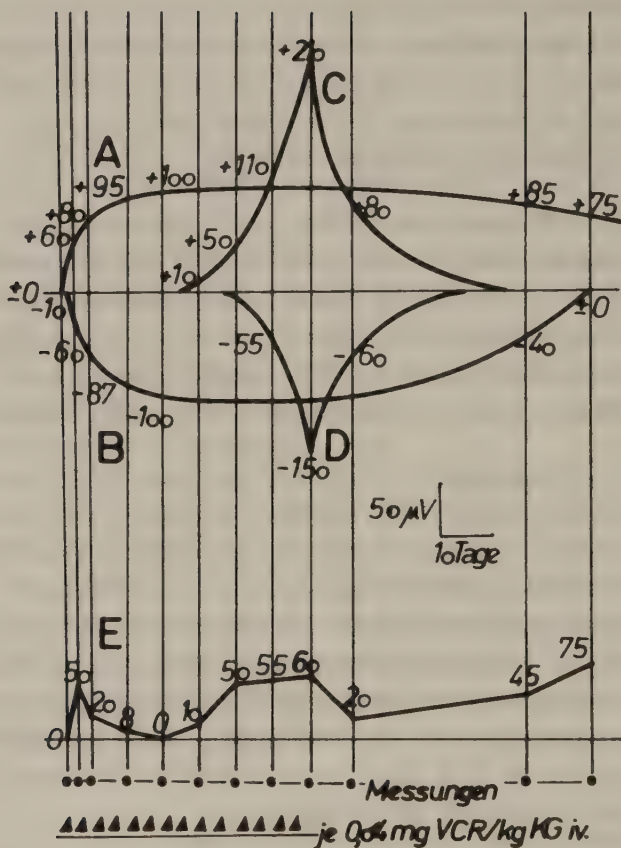
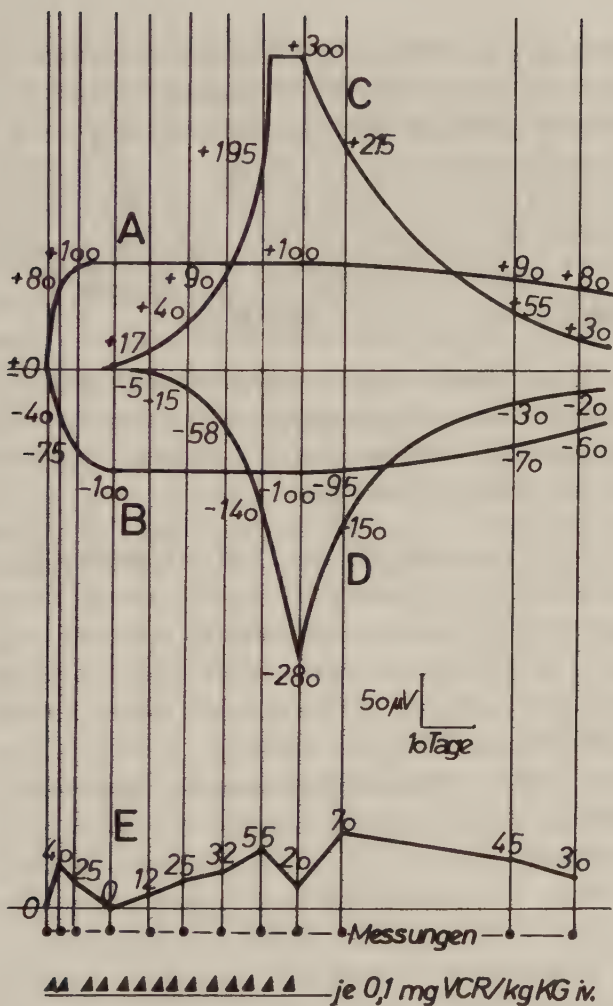


Abb.
X und XI

Konstruktionsversuch der Amplitudenschwankungen von b^+ aus vier Komponenten des im Text erläuterten Erregungsmodells: Die Schädigung der pigmentbildenden Komponente bewirke eine Amplitudenerhöhung gemäß Kurve A, die Schädigung ihres Antagonisten eine Minderung gemäß Kurve B. Die unterschiedliche Vincristin-Empfindlichkeit der Komponenten spiegelt sich in der verschiedenen Anstiegs- und Rückbildungsteilheit der Kurven wieder.



Die Schädigung der beiden, die Erregbarkeitsschwelle der Membran regulierenden Antagonisten bewirke eine Amplitudenerhöhung bzw. -minderung gemäß den Kurven C bzw. D. Durch Interferenz aller vier Schädigungen, also durch Addition der Kurven A - D, entsteht ein Bild der Amplitudenveränderungen entsprechend den gemessenen Ergebnissen (Kurve E).

(Zahlenangaben in A-D willkürlich und nur beispielhaft)

Zusammenfassend läßt sich das angewandte Modell der retinalen Erregungsvorgänge und ihrer Beeinflussung durch Vincristin so darstellen: Die Größe der Reizantwort des Auges werde bei sonst konstanten Bedingungen von zwei Systemen aus je zwei antagonistischen Komponenten bestimmt. Beide Systeme seien durch unterschiedlich hohe Vincristinmengen zu schädigen und ihre jeweils die Systemfunktion fördernde Komponente reagiere dabei empfindlicher als deren Antagonist.

Mit diesem Modell lassen sich die gemessenen Amplitudenveränderungen des Elektroretinogramms als Resultante aus dosisabhängigen Schädigungsgraden der vier Systemkomponenten konstruieren, wie dies in den Abb. X und XI dargestellt ist.

Diese Abbildungen zeigen in willkürlich gewähltem Maßstab mit je einer Kurve die Erhöhung bzw. Senkung der Amplitudenwerte, die aus der Schädigung von je einer Komponente des Modells resultieren soll. Die Dosisabhängigkeit dieser Schädigungen stellt sich für das eine Komponentenpaar als Kurven dar, die sich nach steilem Anstieg asymptotisch einem Maximalwert (hier willkürlich $\pm 100 \mu\text{V}$ Amplitudenveränderung) nähern. Für die Beeinflussung des anderen Komponentenpaares dagegen ergibt sich eine exponentielle Abhängigkeit von der Vincristindosis mit einem "oberen Anschlagspunkt" (hier willkürlich $\pm 300 \mu\text{V}$ Amplitudenveränderung), jenseits dessen Vincristin keine weitere Veränderung mehr bewirkt. Für die Rückbildung der Komponentenschädigungen ist angenommen, daß sie - mit anderem Zeitfaktor - spiegelbildlich zu ihrer Entstehung verläuft.

Die unterschiedliche Form der Dosisabhängigkeit beider postulierter Komponentenpaare stützt die Annahme des Modells, daß es sich hierbei um zwei deutlich verschiedene Systeme handelt.

Beim Vergleich des Konstruktionsversuches für das niedriger dosierte Kollektiv mit dem für das höher dosierte fällt auf, daß gleiche Gesamtmengen von Vincristin bei niedriger gewählten Einzeldosen größere Schädigungsgrade bewirken als bei höheren Einzeldosen. Dieser zunächst überraschende Befund korreliert jedoch mit einer Beobachtung von MATHE et al.. Sie berichten, daß die Verteilung der verabreichten Gesamtdosis auf mehrere kleine Mengen stärkere neurotoxische Ausfälle bewirkt als die Gabe in weniger größeren Dosen. Wodurch es zu diesem Phänomen kommt, ist ungeklärt. Es ist denkbar, daß sein Ursprung in Eigentümlichkeiten des Metabolismus des Vincristin zu suchen ist.

ZUSAMMENFASSUNG

Die vorliegende Arbeit versucht, eine kurze Darstellung des derzeitigen Wissens über das Vinca-Alkaloid Vincristin und über das Vertebraten-ERG zu geben. Sie berichtet, wie mit signifikanzverbessernden Rechnermethoden der Einfluß von Vincristin auf das Elektroretinogramm des Kaninchens untersucht wurde.

Für die zunächst überraschenden Ergebnisse dieser Untersuchung wird eine Deutungsmöglichkeit anhand eines Modelles der retinalen Erregungsvorgänge aufgezeigt. Das Modell stützt sich auf RANKEs Adaptationstheorie und deren Anwendung auf das Auge durch KEIDEL. Es deutet die retinalen Belichtungspotentiale und ihre Beeinflussung durch Vincristin mit Hilfe der Annahme eines Systems des Erregungsstoff-Umsatzes und eines die Reizschwelle der beteiligten Membranen regulierenden Systems. Innerhalb beider Systeme werden je zwei antagonistische Komponenten angenommen, die eine unterschiedliche Empfindlichkeit gegenüber Vincristin besitzen.

Ferner wird ein in der Literatur bisher nicht angegebenes Potential beschrieben, das im Anschluß an die c^+ -Welle auftritt.

LITERATURVERZEICHNIS

- ADAMSON, R.H., R.L. Dixon, M. Ben, L. Crews, S.B. Shohet
und D.P. Rall
"Some Pharmacologic Properties of Vincristine"
Arch. int. Pharmacodyn. 157, 299 (1965)
- ADRIAN, E.D. und R. Matthews
"The Action of Light on the Eye. I.: The Discharge of
Impulses in the Optic Nerve and its Relation to the
Electric Changes in the Retina"
J. Physiol. 63, 378 (1927)
- ALBERT, D.M., V.G. Wong und E.S. Henderson
"Ocular Complications of Vincristine Therapy"
Arch. Ophthal. 78, 709 (1967)
- ANDO, F.
"Studies on the Oscillatory Potentials in the Glucose
Loading Test in Diabetics"
Acta Soc. ophthal. jap. 72, 1232 (1968)
- ASAYAMA, R., E. Yoshida, T. Yano, K. Ideda und M. Namata
"Experimental Studies on the Significance of some
Components of the Clinical ERG"
Kitano Hosp. J. Med. 12, 27 (1967)
- BERSON, E.L., P. Gouras und M. Hoff
"Temporal Aspects of the Electroretinogram"
Arch. Ophthal. (Chicago) 81, 207 (1969)
- BROWN, K.T.
"The Electroretinogram: Its Components and their Origin"
Vision Res. 8, 633 (1968)

BRÜCKE, E. Th. von, und S. Garten

"Zur vergleichenden Physiologie der Netzhautströme"
Pflügers Arch. 120, 290 (1907)

BÜRGI, S. und F. Böhm

Helv. phys. iol. Acta 2, C 36 (1944)

BURIAN, H. M. und J. T. Pearlman

"Evaluation of the B-Wave of the Human Electroretinogram.
Its Intensity Dependence and Relation to the A-Wave"
Amer. J. Physiol. 86, 1509 (1962)

COBB, W. und H. B. Morton

"The Human Retinogram in Response to High-Intensity
Flashes"
EEG Clin. Neurophysiol. 4, 547 (1952)

COOPER, S., R. S. Creed und R. Granit

"A Note on the Retinal Action Potential of the Human Eye"
J. Physiol. 79, 185 (1933)

DODT, E.

"Beiträge zur Elektrophysiologie des Auges. I"
Graefes Arch. Ophthalm. 151, 627 (1951)

DODT, E.

"Lichtsinn"
In "Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie"
Hrsg. W. D. Keidel, Thieme-Verlag, Stuttgart, 389 (1970)

DU BOIS-REYMOND

"Untersuchungen über die tierische Elektrizität. II"
G. Reimer, Berlin (1849)

FREUND, H.-J., K. Kendel und P. Obrecht

"Zur Klinik und Pathophysiologie der Vincristinwirkung
am Nervensystem"
Dtsch. Zeitschr. Nervenheilk. 196, 319 (1969)

FRY, W.J. und M. Alpern

Amer. J. Opt. and Arch. Amer. Acad. Opt. 21, (1946)

FRY, W.J., V.J. Wulff und M. Brust

J. Cellul. a. Comp. Physiol. 45, 265 (1955)

GEORGE, P., L.J. Journey und M.N. Goldstein

"Effect of Vincristine on the Fine Structure of HeLa Cells
During Mitosis"

J. Nat. Cancer Inst. 35, 355 (1965)

GRANIT, R.

"Sensory Mechanisms of the Retina"

Oxford. Univ. Press, London - New York - Toronto (1947)

GRANIT, R.

"Neurophysiology of the Retina"

in: The Eye, Vol. 2, 580

Academic Press, New York - London (1962)

HAAS, H.K. de

"Lichtprikkels en retinastromen in hun quantitatiev verband"

Diss., Leiden (1903)

HANITZSCH, R. und J. Trifonov

"Intraretinal abgeleitete ERG-Komponenten der isolierten
Kaninchennetzhaut"

Vision Res. 8, 1445 (1968)

HARTWICH, G., H.F. Fuchs und B. Neidhardt

"Zytostatische Behandlung teilsynchronisierter Tumoren"

Fortschr. Med. 90, Nr. 2, 46 (1972)

HOLMGREN, F.

"Method att objectivera affekten av ljusinttryck pa retina"

Uppsala Lakaref. forh. 1, 177 (1865/66)

JACOBSON, J.H., G. Stephens und T. Suzuki

"Computer Analysis of the ERG"

Acta ophthalm. (Kbhv) 40, 313 (1962)

JACOBSON, J.H., T. Suzuki und G. Stephens

"The Electroretinogram Obtained by Computer
Techniques in Colour-Deficient Humans"
Arch. Ophthal (Chigaco) 69, 424 (1963)

JAMES, D.H. jr., O. Hustu, E.L. Wrenn jr. und D. Pinkel

"Combination Chemotherapy of Childhood Neuroblastoma"
J. Amer. Med. Ass. 194, 123 (1965)

JAYLE, G.E., R.L. Boyer, J.B. Saracco et al.

"L' électrorétinographie"
Masson & Cie., Paris (1965)

KANDORI, F. und A. Tamai

"Characteristic Changes in the C-Wave of the ERG
in Experimental Hemorrhage of the Retina and
Vitreous"
Amer. J. Ophthal., Ser. 3, 61, 1480 (1966)

KAWASAKI, K.

"The Early Potential in the Albino Rabbit ERG"
Acta Soc. ophthal. jap. 71, 679 (1967)

KEIDEL, W.D.

"Elektroretinogramm des Frosches bei exponentiell
abfallenden Lichtblitzen"
Pflügers Arch. Physiol. 264, 31 (1957)

KOHLRAUSCH, A.

Arch. Physiol. 1918, 195 (1918)

LAMPERT, F.

"Die Wirkung von Vincristin auf das menschliche
Knochenmark. Morphologische, karyometrische
und DNS- (Feulgen-) Untersuchungen"
Dtsch. Med. Wschr. 92, 1564 (1967)

LANDFRIED, P.

"Elektroretinographische Untersuchungen unter Benutzung
von kleinsten Reizfeldern und Verwendung eines Data-
Retrival Computers bei Maculaerkrankungen"
Diss., Hamburg (1972)

LILLY, Eli, GmbH., Gießen

"Vincristin, Lilly"
Wiss. Prospekt zum Präparat

MARMONT, A.M. und E.E. Damasio

"The Effect of Two Alcaloids from Vinca Rosea on the
Malignant Cells of Hodgkin's Disease, Lymphosarcoma
and Acute Leukemia In Vivo"
Blood 29, 1 (1967)

MASUDA, Y.

"Studies on the Oscillatory Potentials of the Rabbit's ERG"
Acta Soc. ophthal. jap. 65, 1481 (1961)

MASUDA, Y.

"Effect of General Anesthetics on Rabbit's ERG"
Acta Soc. ophthal. jap. 67, 245 (1963)

MATHÉ, G., O. Schweisguth, G. Brule, C. Bresin, J.L. Amiel,
L. Schwarzenberg, A. Cattan, C. Jasmin u. R. Smadja

"Essay de traitement par la leurocristine de la leucémie
aiguë lymphoblastique et du lymphoblastosarcome"
Presse Méd. 71, 529 (1963)

MONNIER, M. und M. Amsler

"Examen objectif de la fonction rétinienne par l'électro-
rétinogramme dans un cas de rétrécissement concentrique
du champ visuelle"
Ophthalmologica 110, 225 (1945)

MOTOKAWA, K.

Jap. Med. Sci., III Biophysics 8, 135 (1942)

MOTOKAWA, K.

Tohoku J. Exp. Med. 51, 197 (1951)

MÜLLER - LIMMROTH, W.

"Elektrophysiologie des Gesichtssinnes.

Theorie und Praxis der Elektroretinographie"

Springer, Berlin - Göttingen - Heidelberg (1959)

MURATA, H.

The Retinal Metabolism of Experimental Diabetic Rabbits. III "

Acta Soc. ophthal. jap. 68, 1595 (1964)

NEUSS, N., M. Gorman, H.E. Boaz und N.J. Cone

J. Amer. Chem. Soc. 84, 1509 (1962)

NEUSS, N., M. Gorman, W. Hargrove, N.J. Cone, K. Biemann
und R.E. Manning

J. Amer. Chem. Soc. 86, 1440 (1964)

NICKEL, R., A. Schummer und E. Seiferle

"Lehrbuch der Anatomie der Haustiere"

Parey, Berlin (1961)

NIIMI, K.

"Effect of Insulin in Ringer and Isotonic Glucose
Solution on Carp Retina Glia Potentials"

Acta Soc. ophthal. jap. 70, 1795 (1966)

NOBLE, R.L., C.T. Beer und J.H. Cutts

Ann. N. Y. Acad. Sci. 76, 882 (1958)

PECKHAM, R., W. Hart und J. Peckham

"The Geometric Description of Electroretinograms"

Amer. J. Ophthal. 58, Ser. 3, 471 (1964)

PEREGRIN, J. und J. Sverak

"Relationship between the Intensity of a Light Stimulus and the Amplitude of the Reaction in the Electoretinogram in Man"
Physiol. bohemoslov. 17, 337 (1968)

PIPER, H.

Arch. Physiol., Suppl. 133 (1905)

RANKE, O. F.

"Bereichseinstellung der Sinnesorgane"
Beiheft Regelungstechnik 1956, 123 (1956)

RIX, R.

"Ein elektronischer Rechner zur Darstellung, Speicherung und Auswertung von Aktionsströmen am Auge, speziell des ERG"

ROHR, M.

"Analyse temporo-spatial des réponses électriques rétiniennes et corticales du lapin à la stimulation photique"
Diss., Basel (1963)

SAMSON-DOLLFUS, D. und F. Lods

"Note préliminaire au sujet des ondes 'e' dans différentes affections oculaires"
Ann. Oculist. 196, 939 (1963)

SAWAMOTO, Y. -1-

"The Effect of Light Intensity and Adaption on the ERG and VER in Rabbit"
Acta Soc. ophthal. jap. 70, 2125 (1966)

SAWAMOTO, Y. -2-

"The Effect of Autonomic Nerve Blocking Drugs on the ERG and VER in Rabbit"
Acta Soc. ophthal. jap. 70, 2125 (1966)

SCHMIDT, B.

"Beitrag zur Ableitungstechnik des klinischen ERGs" -
Vortrag 70. Vers. Dtsch. Ophthal. Ges. 1969
Zentralbl. ges. Ophthal. 103, 410 (1970)

SCHMOEGER, E.

"Der variable Lichtreiz in der klinischen Elektroretinographie"
Bibl. ophthal. (Basel) 48, 48 (1957)

SPIVEY, B.E. und J.T. Pearlman

"Day-To-Day Variations in the ERG of Humans and Rabbits"
Amer. J. Ophthal., Ser. 3, 55, 1013 (1963)

STEINER, J.E.

"Beiträge zur elektrophysiologischen Untersuchung des
corticalen Sehzentrum beim Kaninchen"
Verhandl. Naturf. Ges. Basel 75/II, 238 (1964)

SULLIVAN, M.P., W.W. Sutow, H.G. Taylor u. A. Cangir

"Replacement of Preoperative Irridiation by Vincristine
Chemotherapy in Wilms' Tumor"
Vortrag 58. Jahrestag. Amer. Ass. Cancer Res.,
Chicago (1967)

SUTOW, W.W. und M.P. Sullivan

"Vincristine in Primary Treatment of Wilms Tumor"
Texas State J. Med. 61, 794 (1965)

SVOBODA, G.H., J.S. Johnson, M. Gorman und N. Neuss

J. Pharm. Sci. 51, 707 (1962)

TAMAI, A.

"The C-Wave in the ERG and EPG of the Human Eye"
Yonago Acta med. 10, 153 (1966)

TAMAI, A.

"The C-Wave in the ERG and EPG in Pigmentary
Degeneration of the Retina"

Yonago Acta med. 11, 256 (1967)

THERMAN, P.O.

Acta Soc. sci. Fenn. N.S. 2, Nr. 1, 1 (1938)

TOTA, G. und G. Gavallacci

"Gli effetti prodotti dall' aldosterone sull' elettroretinogramma"

Ann. Ottal. 94, 427 (1968)

VANYESEK, J.

"Contribution clinique à l'électrorétinogramme humain"

Acta XVIII^e Concil Ophthal. Belgique 1, 549 (1958)

VOLTA, A.

"Briefe über tierische Elektrizität" (1792)

in Ostwalds Klassiker 114, Leipzig (1900)

VITA, V.T. de, und A. Serpick

"Combination Chemotherapy in the Treatment of Advanced
Hodgkin's Disease"

Vortrag 58. Jahrestag. Amer. Ass. Cancer Res.,
Chicago (1967)

WALLER, A.D.

"Die Kennzeichen des Lebens"

A. Hirschwald, Berlin (1905)

WARNECKE, P. und S. Seeber

"Angriffspunkte von Vinca-Alkaloiden im Protein- und
Nukleinsäurestoffwechsel leukämischer Rinderlymphocyten
in vitro"

Zschr. Krebsforsch. 73, 67 (1969)

WULFF, V.J., W.J. Fry und F.A. Linde

J. Cellul. a. Comp. Physiol. 45, 247 (1955)

YONEMURA, D., K. Kawasaki und I. Hasui

"The ERG of Albino Rat. I : Normal ERG Pattern,
Including the New Positive Potential Appearing Between the Early Receptor Potential and the A-Wave"
Acta Soc. ophthal. jap. 71, 287 (1967)

YONEMURA, D., I. Hasui und T. Aoyagi

"The ERG of Albino Rat. V : The Effects of Stimulus
Duration and Intensity upon the B-Wave"
Acta Soc. ophthal. jap. 73, 613 (1969)

YOUNT, W.J. und H.E. Finkel

"Treatment of Refractory Reticulum Cell Sarcoma with
Low Dose of Vincristine Sulfate"
J. Amer. Med. Ass. 197, 535 (1966)

LEBENS LAUF

Wolfgang Mieckley:

Ich wurde am 13.09.1947 in Glückstadt, Kreis Steinburg, geboren als Sohn des Oberinspektors Kurt Mieckley und seiner Frau Lotte, geb. Gauger.

Nach dem Schulbesuch zunächst in Glückstadt und dann in Bremen bestand ich am 24.11.1966 meine Reifeprüfung an einem Bremer mathematisch-naturwissenschaftlichen Gymnasium.

Vom Sommer 1967 an studierte ich in Erlangen, Münster/Westfalen und wieder Erlangen Medizin und legte dort am 14.2.1973 die ärztliche Prüfung mit sehr gutem Erfolg ab.

Als Medizinalassistent arbeitete ich in der Augenklinik und Nervenklinik der Universität Erlangen-Nürnberg und in der Medizinischen und Chirurgischen Klinik des Stuttgarter Katharinen-Hospitals. Nach der Approbation am 1.5.1974 war ich zunächst weiter in Stuttgart chirurgisch tätig. Nach Praxisvertretungen leiste ich jetzt meinen Wehrdienst in der Medizinischen Abteilung des Bundeswehrkrankenhauses Amberg ab.

Seit dem 25.10.1974 bin ich mit der Krankenschwester Karin, geb. Gschlecht, verheiratet.

Mein Berufsziel ist Arzt für Allgemeinmedizin.



Buchdruckerei Ludwig Müller - 852 Erlangen, Fahrstraße 5